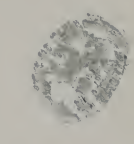
G. PALLOT

TITRES ET TRAVAUX

1939





TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

de

Gilberte PALLOT

LYON
1936-1939

Table des Matières

PAGES

TITRES ET FONCTIONS

Interne des Hôpitaux de Lyon — Concours de 1926

Moniteur des Travaux pratiques d'Histologie — Lyon 1927

Préparateur des Travaux pratiques d'Histologie — Lyon 1928

Chargée de fonctions de Chef des Travaux d'Histologie de la Faculté de Médecine — Lyon 1928-1933

Docteur en Médecine — Lyon 1932

Chef des Travaux titulaire d'Histologie de la Faculté de Médecine — Lyon 1933

Admise a la première épreuve du concours d'agrégation des Facultés de Médecine (section Histologie) — 1936

ENSEIGNEMENT

Travaux pratiques d'Histologie — Depuis 1926

Conférences préparatoires aux travaux pratiques d'Histologie — Depuis 1928

DISTINCTIONS HONORIFIQUES

Mention très honorable
Prix Tarnier (Académie de Médecine) 1933

Lauréat de l'Institut
Prix Godard (Académie des Sciences) 1934

BOURSES DE RECHERCHES

Boursier de Recherches de la Caisse des Sciences 1934-1938

Boursier de Recherches de l'Institut Océanographique de Monaco : stage aux Laboratoires de Recherches de l'Institut Océanographique de Monaco 1937

Chargée de Recherches de la Caisse Nationale de la Recherche scientifique 1938

SOCIÉTÉS SAVANTES

Membre de l'Association des Anatomistes 1928

Membre de la Section lyonnaise de la Société de Biologie 1938

Avant-Propos

Analyser les structures, déterminer les relations qui unissent l'activité physiologique aux modifications morphologiques, par ce moyen préciser les mécanismes fonctionnels des cellules, des tissus ou des organes, tel est le but que se propose l'Histologie.

De ce point de vue les terminaisons des nerfs, les organes nerveux, les glandes génitales, les endocrines, constituent des objets privilégiés par le perfectionnement de leurs structures, la périodicité ou l'importance de leurs variations morphologiques, enfin les facilités offertes à l'expérimentation ou à la technique.

En retour, les résultats acquis dans les domaines de la neuro-histologie, de l'histophysiologie génitale, de l'endocrinologie ont élargi les cadres et les méthodes de l'Histologie.

Actuellement, l'Histologie est amenée à utiliser le Vertébré, y compris le Mammifère et l'Espèce humaine et à emprunter certaines disciplines à la physiologie, la chimie et la physique.

Les recherches que j'ai poursuivies depuis 1927, conformément à ces directives, se rattachent aux problèmes de la cytologie des zones de jonction myo-neurales, de l'histophysiologie génitale et mammaire, de l'histologie comparée du pancréas insulaire.

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

J'exposerai les résultats de mes travaux en les présentant de la façon suivante :

Recherches sur l'Histologie et l'Histophysiologie comparées du pancréas et des îlots des Téléostéens.

Recherches d'Histophysiologie ovarienne.

Recherches d'Histophysiologie mammaire.

Recherches sur la Cytologie des fuseaux neuro-musculaires.

Travaux divers comprenant :

— Recherches histophysiologiques sur la cellule hépatique des Mammifères.

— Recherches d'Histopathologie ovarienne et mammaire.

— Revues.

(Les chiffres entre parenthèses renvoient à l'index chronologique de nos recherches).

ADDENDUM

Recherches sur l'Histologie et l'Histophysiologie comparées du pancréas et des îlots des Téléostéens

(28, 39, 30, 31, 32, 33, 34, 35).

L'idée directrice de ces recherches, entreprises il y a trois ans, a été l'étude histologique, cytologique, histochimique, des variations que subissent les îlots de Langerhans au cours de leur activité physiologique.

Deux voies s'offraient pour atteindre le but · l'expérimentation, l'histologie comparée.

Les résultats expérimentaux fournis par les homéothermes inclinaient vers la seconde. D'intéressantes variations des îlots ont pu être obtenues sous l'influence de l'inanition, des régimes (Laguesse. Mankowski, Vatrin, Hess), des hormones. insuline, thyroxine, extraits pré et post-hypophysaires, folliculine, corps jaune, (Collin, Vatrin, Florentin, Biering, Aubertin, Lacoste et Saric), des hyperglycémies à l'adrénaline, au glucose (Benazzi, Lentati, Woerner), mais il n'a pas été possible aux auteurs de saisir le cycle évolutif et sécrétoire du tissu insulaire.

Laguesse a proposé un schéma évolutif en se basant sur des rapports de contiguité, non sur des stades sériés. Lane, Bensley, Ukai, Toma Thurlo ont récemment énoncé des catégories de cellules d'îlots sans liens d'origine ou d'évolution.

Les difficultés de l'étude histophysiologique des îlots chez les homéothermes relèvent des causes suivantes :

1° Faibles dimensions des îlots de Langerhans.

2° Dispersion du pancréas endocrine à l'intérieur du pancréas exocrine.

3° Brièveté des cycles.

4° Absence de stades caractérisés.

Il était indiqué de choisir des espèces présentant :

1° De grands îlots.

2° Un pancréas endocrine massif ou aggloméré.

3° Des variations considérables de leur équilibre nutritif.

Les Téléostéens répondent aux trois conditions. Leur pancréas zymogène est diffus, mais le pancréas endocrine est ramassé en 3, 4, 5, 6 volumineux glandules ou îlots *macroscopiques*. L'îlot « principal » découvert par Legouis en 1873, offre l'avantage de représenter le pancréas massif de ces espèces, de constituer un pancréas complet avec glande exocrine, tissu insulaire, rendant possible l'étude des relations qui existent entre les parenchymes. Les deux glandes sont fonctionnelles, l'exocrine est reliée au duodénum par un canalicule, le pancréas insulaire est remarquable par sa forte teneur en insuline (10 à 35 unités gr. contre 1,8 unités gr. dans le pancréas des Bovidés).

Les Téléostéens sont des espèces à activité périodique. L'alternance des périodes de croissance et d'hibernation, ou de croissance et de reproduction déterminent des variations considérables du milieu intérieur (équilibre hormonal, équilibre nutritif). Les individus en croissance augmentent de poids dans la proportion de 1 à 10, en une saison. Les géniteurs subissent une dénutrition qui peut aller jusqu'à

l'irréversibilité et dans tous les cas une régression involutive de leurs organes digestifs.

Il n'en existait aucune étude cytologique et histophysiologique. L'îlot des Téléostéens occupe une place secondaire dans l'œuvre de Laguesse (1). Les auteurs qui l'ont étudié, Massari, surtout Diamare, Rennie, Vincent, et Thompson, Gianelli, plus récemment Mac Leod, Mac Cormick, Bowie, Bierry et Kolmann, l'ont considéré d'un point de vue ou topographique ou purement statistique (2). Je rappellerai que ce sont les observations fournies par les Téléostéens qui ont étayé la théorie de l'invariabilité ou de la pérénnité des îlots de Langerhans opposée à la théorie de la variabilité et du balancement.

Mes recherches poursuivies à l'Institut Océanographique de Monaco et au Laboratoire d'Histologie de la Faculté de Médecine de Lyon, ont porté sur plusieurs centaines d'espèces marines et d'eaux douces (Siluridés, Salmonidés, Cyprinidés, Esocidés, Anguillidés, Labridés, Serranidés, Scorpaenidés, Sparidés, etc...).

La disparité morphologique de l'îlot m'a amenée à rechercher d'abord des liaisons possibles entre l'importance, la distribution des parenchymes d'une part, l'âge des individus, l'organisation digestive des espèces d'autre part.

J'ai entrepris ensuite l'étude hystophysiologique des îlots pancréatiques aux trois périodes principales : hibernation, croissance, élaboration reproductrice. Les méthodes cytologiques, mitochondriales, golgiennes, histochimiques, spodographiques, m'ont permis de suivre le cycle évolutif des îlots, de décrire des catégories cellulaires, de les mettre en séries, d'observer un produit de sécrétion colloïde et un cycle morphologique de la colloïde, parallèlement des modifications et remaniements des constituants nucléaires, cyto-

(1) Laguesse E. *Revue gén. d'Hist.*, 124, 1906.

Téléostéens « ... les particularités qu'ils présentent, bien que très intéressantes, sont d'ordre secondaire. Elles tiennent surtout à la forme et à la disposition spéciale du pancréas ».

(2) Mac Leod, Mac Cormick, d'un point de vue biochimique.

plasmiques, organiques et anorganiques, au cours des cycles sécrétoires.

Je résumerai ces résultats comme suit :

1° Variations morphologiques et évolutives ;

2° Colloïde des îlots ;

3° Variations cytologiques, cycles et catégories cellulaires ;

4° Variations minérales du pancréas exocrine et des îlots.

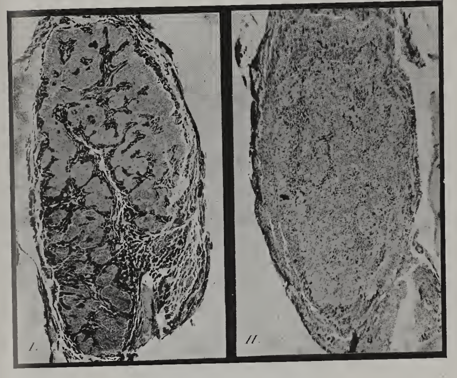
VARIATIONS MORPHOLOGIQUES ET ÉVOLUTIVES DES ILOTS

J'ai établi que les Téléostéens se répartissaient en deux groupes digestifs :

Groupe I : *Agastres* (Cyprinidés, Labridés) sans estomac, sans glandes fundiques à digestion pancréatique et alcaline (pH constant = 8 à 8,8). à îlots pancréatiques ou pancréas massif volumineux. Par des mensurations, projections sur papier millimétrique et calcul des surfaces de l'insulaire, de l'exocrine, on constate un développement supplémentaire de la glande exocrine. L'îlot de ces espèces offre quelque analogie avec le pancréas des Vertébrés supérieurs, le parenchyme insulaire étant distribué en îlots, l'exocrine en une nappe péri-insulaire.

Groupe II : *Espèces communes* (toutes les autres espèces) à estomac, glandes peptiques, digestion acide-alcaline (pH bas, 1 à 2), îlots ou pancréas massif de moindres dimensions sans réduction de l'insulaire. Le parenchyme insulaire est distribué ici en cordons anastomosés, intriqués avec les tubes zymogènes.

L'îlot subit dans les deux groupes *une transformation insulaire progressive avec l'âge*. Elle n'est toutefois totale que chez les espèces communes (groupe II) et passée la matu-



Microphotos non retouchées.

A gauche, îlot d'un jeune (21 cm.). — A droite, îlot d'un adulte (36 cm). — Groupe II, espèces communes à estomac. — *Ameiurus nebulosus L.* — Transformation insulaire avec l'âge. — G. : 20 ; Helly, Küll.

rité sexuelle. En aucun cas, je n'ai observé de réversibilité. Contrairement aux Ophibiens d'après Laguesse, les Téléostéens ne sont pas des espèces à balancement.

Diamare, qui n'a étudié que des individus isolés, a rattaché la diversité morphologique des îlots (diversité dans l'im-

portance, la distribution des parenchymes), à des causes anatomiques (embryonnaires). En fait, elles relèvent de *mutations périodiques* : mutations sexuelles, mutations hibernales.



Microphotos non retouchées.

En haut, îlot d'un Téléostéen immature. — En bas, îlot d'un géniteur. — La poussée péri-insulaire de la sexualité. (Groupe I, Agastres. *Tinca vulgaris L.*). G. : 57. Zenker formol. Hématoxyline ferrique.

A l'époque de la puberté et de l'élaboration des produits reproducteurs, l'îlot des Téléostéens, mâles ou femelles, est le siège d'une poussée insulaire considérable. Il présente

alors trois zones dont l'une, intermédiaire à l'exocrine et l'insulaire, manque chez les immatures (fig. p. VI). Des trois zones, l'exocrine est à l'état de charge, fortement basophile, au repos fonctionnel, l'insulaire est remarquablement clair, au stade d'épuisement, la zone en mutations péri-insulaire est plus ou moins acidophile et granuleuse. La poussée insulaire sexuelle des Téléostéens rappelle les hyperplasies langerhansiennes diffuses observées par Cramer, Florentin, Akehi, au cours de la gravidité des Rongeurs. Les réactions du pancréas aux facteurs hormonaux et nutritifs de la sexualité (chez les Téléostéens, inanition et hormones sexuelles) constituent donc un fait de portée générale.

SUBSTANCE COLLOIDE DES ILOTS

Les constatations effectuées aux différents temps de l'hibernation, sur 62 îlots provenant d'espèces capturées d'octobre à mai, révèlent des mutations et métamorphoses qui ont pour particularité d'être :

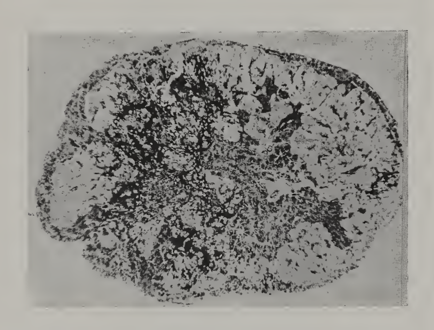
1° *Massives*. Elles intéressent des tubes ou portions de tubes entiers. Evaluées sur des îlots d'individus, elles peuvent affecter jusqu'au tiers du parenchyme exocrine, aux huit-centièmes du volume total de l'îlot.

2° *Lentes*. Elles commencent avec l'hibernation, se terminent à la reprise de l'activité physiologique.

3° *Colloïdes*. Elles s'accompagnent d'un processus de colloïdogénèse d'une imprégnation colloïde, d'un cycle de la substance colloïde.

En soulignant ou exagérant le caractère colloïde de la sécrétion des îlots, en ralentissant les mutations et les méta-

morphoses du pancréas exocrine en tissu insulaire, l'hibernation rend possible une étude des problèmes essentiels de la sécrétion des îlots, à savoir : nature, élaboration, excrétion du produit de sécrétion.

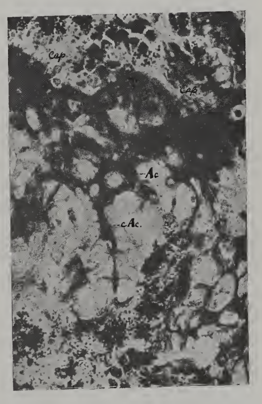


Ilot d'hibernation. Topographie de la colloïde insulaire. La colloïde entre les tubes zymogènes et le parenchyme insulaire, (*Ameiurus nebulosus*). Hémat. ferr. Gross. 35.

La colloïde insulaire est dense, presque opaque, acidophile. Interposée entre les deux parenchymes, elle délimite un système de fentes, lacunes, coulées, modelées sur les cordons endocrines, mais nettement délimitées du parenchyme zymogène par les capillaires sanguins.

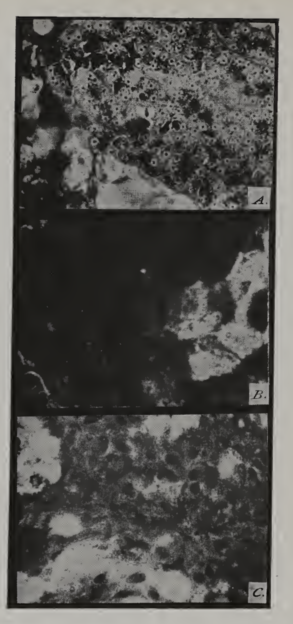
A la différence de la colloïde thyroïdienne ou hypophysaire agglomérée ou disséminée hors des parenchymes, *la substance colloïde des îlots se trouve incluse dans le*

parenchyme exocrine en mutations et métamorphoses insulaires.



Mutations « colloïdes » du parenchyme exocrine. T, Tubes ou portions de tubes pancréatiques ; — Ac, Acineuses encore groupées ; — cAc, Centro-acineuses entre deux rangs de cellules d'îlot ; Cap, Capillaires limitrophes. — Imprégnation colloïde diffuse du parenchyme en mutations (Anguilla). Azan. Gross. 650.

Les méthodes mitochondriales (Küll, Severinghauss), ou les colorations électives (azan violet de gentiane neutre de Lane et Bensley) révèlent dans toute l'étendue de la zone colloïde :

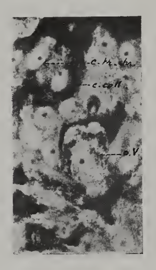


Trois aspects du parenchyme exocrine. — *A*. A l'automne, avant les métamorphoses. *B*. Hibernation. Imprégnation colloïde masquant les métamorphoses. *C*. Parenchyme métamorphosé, structure granuleuse insulaire, visible après disparition de la colloïde. (*Ameiurus*. Küll).

1° De fines granulations d'îlots ;

2° Des noyaux peu clairs en transformation ;

3° Des limites cellulaires qui sont celles des centro-acineuses, des acineuses vides de zymogène.



Microphoto. — Au centre, cellule pâle vacuolaire (c. v.) et colloïde intravasculaire (métamorphoses rapides). A gauche, dans l'angle, groupes de cellules colloïdes (c. coll.) évoluant en cellules troubles chromophiles, sans fonte (c. tr. chr.) (métamorphoses lentes). Gr. 1.000.

La colloïde insulaire est liée aux mutations et métamorphoses hibernales du parenchyme exocrine en tissu d'îlot. Il n'y a pas de colloïde dans les tubes pancréatiques ou les cordons endocrines stabilisés. Elle apparaît dès le début des métamorphoses sous forme d'une colloïde exceptionnellement en flaques, habituellement *diffuse* dans le cytoplasme, lequel donne l'impression d'une prise en gel. Elle est strictement hibernale, n'existe pas à l'automne, disparaît vers la fin de l'hibernation, à l'exception de quelques fontes et reliquats, selon deux modalités :

1° Excrétion morphologique dans les capillaires sanguins, secondaire à des fontes vacuolaires (fig. p. XI).

2° Excrétion non décelable dans le conjonctif ou les vaisseaux, sans fonte vacuolaire (fig. p. XIII).

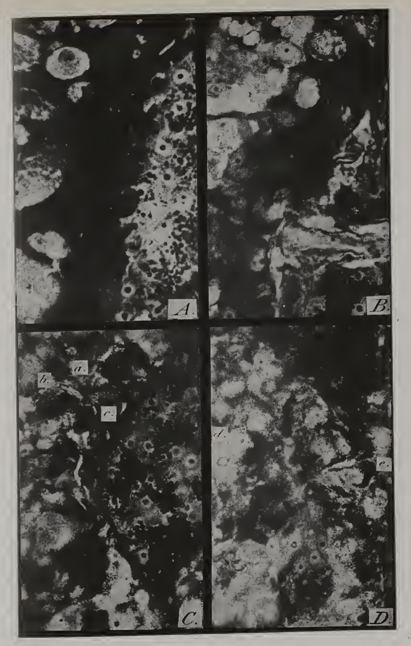
Dans les deux cas, son départ démasque des cellules insulaires : cellules vacuolaires ou cellules troubles non vacuolaires.

Je conclus à la sécrétion endocrine d'une substance colloïde visible dans le capillaire dans le cas des fontes, d'une colloïde modifiée, morphologiquement incolorable, dans l'autre cas ; on ne peut pas ne pas admettre que « quelque chose » est excrété lors du passage graduel de l'état « colloïde » de l'hibernation à l'état « trouble » qui suit l'hibernation. Je rappellerai que COLLIN envisage la transformation physique immédiate de la colloïde hypophysaire qui disparaît du recessus infundibuli aussitôt excrétée. On est amené à l'envisager à propos de l'excrétion de la colloïde insulaire.

J'ai discuté la question de la génèse et de la signification de la colloïde des îlots.

LAGUESSE rapporte l'état « trouble » du tissu insulaire à la diffusion dans le cytoplasme des grains d'îlots mûrs, devenus gommeux ou colloïdes. L'explication n'est plus plausible depuis que LANE et BENSLEY ont précisé les conditions de la fixation des grains d'îlots sous les deux formes chromophiles α et chromophobes β ; le grain d'îlot *persiste* sous la forme α après la disparition de l'état colloïde, sous la forme β après la disparition de l'état « trouble ». Il est, en outre, possible d'affirmer que la colloïdogénèse est soudaine, et précède la différenciation ou grain d'îlot ; que la granulogénèse est lente et se poursuit durant l'hibernation.

Deux mécanismes, nullement exclusifs, peuvent rendre compte de la génèse de la colloïde des îlots : 1) élaboration au sens ordinaire, 2) variations physico-chimiques du gel cytoplasmique, ce dont témoignent les remaniements des



Microphotos non retouchées.

Aspects cytologiques des métamorphoses colloïdes. — *A*. Imprégnation colloïde des travées exocrines. *B*. Colloïde en voie de disparition. *C*. Cellules colloïdes évoluant en cellules d'îlot chromophiles, *a*, *b*, *c*, premiers remaniements vasculaires. Absence de colloïde dans les vaisseaux. *D*. Disparition progressive de la colloïde et apparition de cellules troubles chromophiles à grains α.

Gross. 1.000. Méthode de Severinghaus.

constituants *anorganiques* des éléments en métamorphoses insulaires et des cellules d'îlots, (variations minérales p. XX).

L'hibernation permet en tous cas d'affirmer la nature colloïde du produit de sécrétion des îlots, d'en rapporter l'élaboration aux éléments en métamorphoses et l'excrétion à la cellule insulaire.

La lenteur de ces métamorphoses permet de distinguer trois phases successives du cycle sécrétoire des îlots endocrines :

1° *Phase d'élaboration et d'accumulation rapides*, au stade des métamorphoses acino-insulaires.

2° *Phase de rétention hibernale.*

3° *Phase d'excrétion brusque ou progressive*, avec ou sans fonte, au cours de l'évolution des cellules colloïdes en cellules vacuolaires, ou en cellules troubles non vacuolaires, chromophiles puis chromophobes.

VARIATIONS CYTOLOGIQUES, CYCLES, CATÉGORIES CELLULAIRES

Les mutations colloïdes (la colloïde servant de repère) peuvent être suivies de la cellule pancréatique acineuse à la cellule d'îlot de Langerhans.

Elles sont à l'origine de deux cycles d'îlots : d'un cycle rapide où se constituent des travées vacuolaires, ou cycle saisonnier ; d'un cycle lent où se forment des cordons troubles chromophiles qui deviennent clairs chromophobes, ou cycle annuel (schéma).

La cytologie révèle quatre types de cellules insulaires.

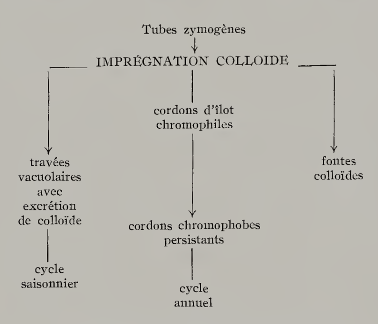
Cellules colloïdes ou cellules acineuses en métamorphoses insulaires pourvues de grains et bâtonnets mitochondriaux imprégnées de colloïde.

Cellules hypertrophiques, pâles, à vacuoles et à bâtonnets, vidées de colloïde.

Cellules troubles, chromophiles, à grains α alcoolo-résistants.

Cellules claires, chromophobes, à grains β solubles dans l'alcool.

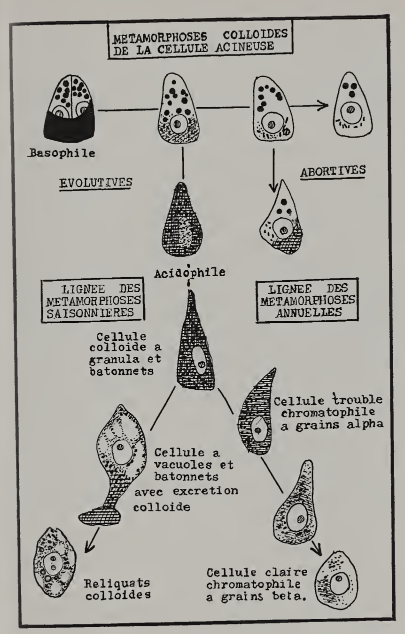
Elles peuvent être groupées en deux lignées : lignée des métamorphoses rapides en cellules vacuolaires à bâtonnets avec ou sans reliquats colloïdes, épuisées (Bargmann a récemment observé des « gouttes » colloïdes dans les cellules insu-



Cycle annuel et cycle saisonnier des îlots au cours des mutations « colloïdes ».

laires d'un Téléostéen marin ; ce sont les reliquats de la colloïde hibernale). Lignée des métamorphoses lentes en cellules troubles chromophiles à grains α, lentement évolutives en cellules chromophobes à grains β, définitives.

La vacuolisation ne s'observe que sous l'influence des *variations brusques ou importantes du milieu intérieur* (réactions déclanchées par les hormones ou l'hyperglycémie dans les expériences de Benazzi, de Florentin).



Cycle des cellules d'îlots dérivées de la cellule pancréatique acineuse au cours des métamorphoses colloïdes.

J'ai poursuivi une étude cytologique détaillée de la différenciation insulaire de la centro-acineuse de Langerhans. Les Téléostéens sont favorables à une telle étude. Les centro-acineuses y sont nombreuses, descendent jusqu'au fond des tubes et participent en masse aux métamorphoses saisonnières.

Voici les phases et modalités que j'ai pu préciser :

1° Passage du polymorphisme de l'élément in situ (ovalaire, fusiforme, étoilé) à la morphologie de la cellule insulaire, haute, prismatique.

2° Transformation du noyau à chromatine poussiéreuse en un noyau vésiculeux à nucléole-chromatinien oxyphile.

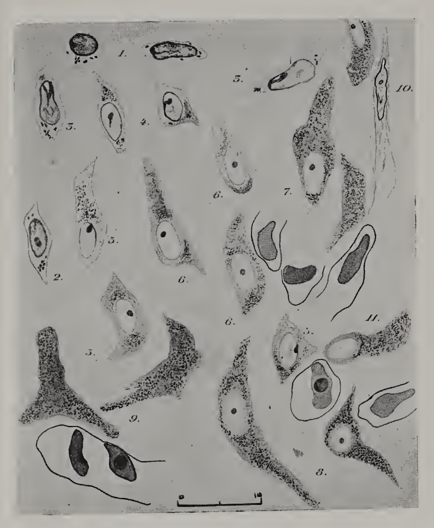
3° Accroissement du cytoplasme et accumulation des grains d'îlot. Acquisition d'une fuchsinophilie caractéristique et de l'état « trouble » ou « colloïde » suivant que les mutations sont ou ne sont pas hibernales. La cellule insulaire d'origine centro-acineuse est plus petite, moins régulière, que sa congénère dérivée de la cellule acineuse.

La signification de la cellule centro-acineuse est la suivante : cellule pancréatique peu différenciée, cellule de réserve du pancréas insulaire (1).

Mes observations établissent deux points relatifs à la cytologie de la granulation insulaire :

1° Sa dérivation mitochondriale par fragmentation du chondriome préexistant, soit chondriosomes épars de la centro-acineuse, soit chondriocontes basaux de la cellule acineuse. S'en suit dans le premier cas une dispersion d'emblée des grains d'îlot, sans polarité ; une polarité primitive basale ou périnucléaire suivis de dissémination dans le second cas.

(1) Cramer, Florentin ont vu les centro-acineuses se multiplier, par amitoses dans les salivaires (Florentin), par mitoses dans le pancréas des Rongeurs gravides (Cramer). Chez les Téléostéens, elles se différencient sans se multiplier.



Différenciation de la centro-acineuse en cellule d'îlot. — 1, la centro-acineuse quiescente à comparer à la cellule conjonctive 10 ; 2, 3, les premiers remaniements de la chromatine ; 4, 5, les premières modifications intra-cytoplasmiques ; 6, 7, les fines aiguilles mitochondriales et la fuchsinophilie. Dissémination et diffusion ; 8, 9, la cellule fuchsinophile insulaire. — A droite, en 8, l'évolution des bâtonnets en grains d'îlots ; 11, une cellule dont le nucléole n'est pas intéressé.

Ch. claire ; Siebert 150 F., oc. 10. Coupes de 2 microns ; Küll.

2° Sa différenciation morphologique en bâtonnets ou en granules, suivant qu'il s'agit de métamorphoses lentes ou rapides, le granule s'observe dans le premier cas, le bâtonnet dans le second.

Le grain d'îlot n'est pas un plaste réversible, il passe par le stade α chromophile, résistant, puis β chromophobe, plus fragile.

Le cycle de la cellule insulaire comporte, en définitive, une dégradation du chondriome (et de la substance de Golgi) (1), *des constituants cytoplasmiques organiques, et comme on le verra, des substances anorganiques.*

VARIATIONS MINÉRALES DU PANCRÉAS EXOCRINE ET DES ILOTS

Le pancréas total ayant une teneur élevée en substances minérales (ions K, Na, Ca, Fe), il m'a paru intéressant d'en préciser la localisation dans les parenchymes en utilisant diverses méthodes : histochimiques (von Kossa, méthodes aux laques, réactions du gypse) spodographiques (incinération suivie d'examen des spodogrammes en éclairage à fond noir). Ceci m'a amenée à rechercher le comportement des substances minérales dans les tubes zymogènes et les cordons insulaires.

Les résultats concernent :

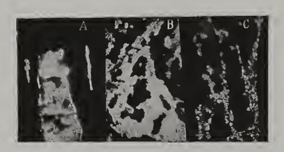
1° La fonction exocrine.
2° La fonction endocrine.
3° L'activité des canaux.

Le fer n'est pas un constituant des parenchymes, il répond au contenu sanguin des îlots. Le calcium et le complexe

(1) Les variations de l'appareil de Golgi dans la cellule d'îlot de Langerhans permettent d'en préciser les types originels et évolutifs (G. Pallot, à paraître).

K, Na sont localisés dans la glande exocrine. Ils manquent dans les îlots. Les deux parenchymes s'opposent par leur minéralisation. Les tubes pancréatiques laissent des cendres considérables, les cordons d'îlots des cendres réduites.

A partir de ces données, j'ai étendu mes recherches des Téléostéens aux Mammifères et à l'espèce humaine (Rongeurs, Carnivores, Suppliciés).



Spodographie des tubes pancréatiques.
A, en pleine charge ; B, au stade de mise en charge ;
C, épuisé. G. : 400.

Les tubes pancréatiques des Téléostéens passent par différents aspects, tubes épuisés, à l'automne, vidés de tout matériel minéral cytoplasmique ou nécléaire, achromatiques, à noyau contre la basale — tubes en recharge lente de l'hibernation à contenu minéral variable, peu chromatiques, noyaux bas — tubes à différents stades de charge ou décharge, en période active, chromatiques, à bordure minérale basale, de hauteur variable, à noyaux se déplaçant sur une hauteur de 3 à 10 μ — tubes de surcharge, bourrés de cendres du fond au collet, noyau basal ; tubes d'attente au repos fonctionnel.

La troisième catégorie se retrouve seule chez les Vertébrés supérieurs.

En étudiant comparativement la cellule pancréatique zymogène et les cellules des diverses catégories muqueuses

séreuses (salivaires, gastriques, cellules de Paneth), j'ai pu caractériser les modalités propres de son activité sécrétoire :

1° A l'état de charge, densité élevée de cendres et polarité basale du résidu minéral.

2° Au stade de décharge, absence de cendres dans la zone apicale, *à l'exception des faces ;* observation en faveur d'une excrétion par les faces dans les fentes intercellulaires.

3° Synchronisme fonctionnel qui l'oppose à l'asynchronisme des salivaires.

La question qui a retenu principalement mon attention est celle du comportement des matières minérales au cours des métamorphoses acino-insulaires.

Celles-ci s'opèrent toujours à partir de tubes et d'éléments à l'état de charge.

Les variations cycliques des ilôts consistent :

1° Dans la perte de la polarité de l'élément *avec dispersion des cendres* dans le cytoplasme. Ces modifications sont précoces, accompagnent ou précèdent la disparition du zymogène et coïncident avec l'apparition de l'état « trouble » ou « colloïde » des métamorphoses, hibernales ou autres (sexuelles).

2° Dans une *élimination progressive des cendres* de l'endoplasme, du centre à la périphérie. Elle est lente et correspond à la transformation de la cellule trouble chromophile en cellule pâle chromophobe.

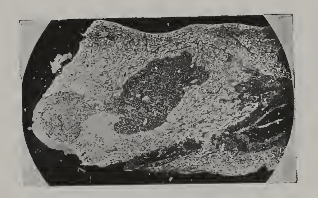
3° Dans la *disparition de la presque totalité du squelette minéral de l'élément*, réduit en fin de cycle, à un cadre péricellulaire et à un nucléole punctiforme.

Force est de conclure à une fonte holocrine de la cellule insulaire intéressant les constituants anorganiques, et obligatoirement les organiques liés au minéraux, sans disparition totale des structures, puisque l'élément subsiste comme cellule épuisée.



Le cycle minéral de la cellule pancréatique acineuse 14 à 18. — 14, mise en charge ; 15 à 18, décharge, se vide le long des faces : 1 à 3, cellules Paneth ; 4, 5, 6, cellules parotidiennes, se vident par l'apex comme 10, 11, cellules peptiques ; 7, 8, 9, salivaires muqueuses, séreuses et mixtes ; 12, absorption dans le canal pancréatique : 13, épithélium intestinal ; 19, 20, variations des cendres nucléaires.

Ces documents spodographiques sont intéressants à rapprocher des données chimiques et de la formule brute de l'hormone (C 45, H 69, O 14, N 11, S) représentée par une volumineuse molécule protidique (poids moléculaire 35.100 comme l'albumine d'œuf).



Spodogramme d'îlot. Exocrine bourré de cendres.
Insulaire vidé de cendres.
A gauche, remarquer un îlot en formation, à cendres dispersées (1er stade).

On ne peut objecter une déminéralisation particulière aux îlots irréversibles des Téléostéens, ce, pour deux raisons :

1° Les faits de réversibilité des îlots demandent confirmation.

2° Les recherches que j'ai poursuivies sur le pancréas des Mammifères et chez l'Homme (si elles ne permettent pas de suivre les stades de la déminéralisation pour les raisons énoncées au début de l'exposé) révèlent l'existence de *trois types d'îlots* :

1° Ilots à cendres dispersées ;
2° Ilots à cendres réduites ;
3° Ilots vides de cendres.

Qu'il y ait ou non recharge, ceci implique une déminéralisation au cours du cycle, et une similitude du fonctionnement des îlots dans la série des Vertébrés.

Le noyau participe à la sécrétion exocrine et endocrine sous forme d'une émission de substances minérales.

Le canal pancréatique contient des dépôts intra-pariétaux de substances minérales localisées dans sa portion sus-duodénale. Ils n'intéressent que l'assise superficielle à plateau et traduisent *une activité d'absorption-résorption du canal pancréatique, à sa terminaison* (p. XXIII-12).

Il pourrait s'agir d'une régulation fonctionnelle du seuil des matières minérales dont on sait la teneur constante à l'excrétion duodénale.

CHAPITRE PREMIER

Recherches d'histophysiologie ovarienne

(1, 2, 3, 5, 6, 11, 12).

Cet exposé comprendra trois parties :

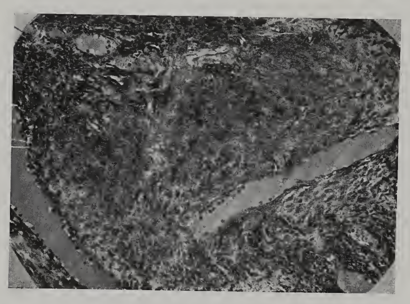
- Etude histophysiologique des ovaires microkystiques.
- Action expérimentale d'agents vasculaires et endocrines sur l'ovaire du Rat.
- Etude des modifications ovariennes au cours du rachitisme provoqué chez le Rat.

ETUDE HISTOPHYSIOLOGIQUE DES OVAIRES MICROKYSTIQUES

Les récentes acquisitions concernant les modifications du cycle ovarien des Mammifères et l'activité endocrine du follicule de de Graaf et du corps jaune ont été le point de départ de mes recherches sur l'ovaire, chez la Femme.

150 ovaires de femmes adultes, dont 30 normaux, 120 ovaires kystiques, ont servi de matériel d'étude. La difficulté

d'obtention d'ovaires humains parfaitement indemnes est évidente. L'état de l'ovaire dénommé « scléro-kystique » ou à microkystes est lié à une hyperactivité de l'organe. Or, les deux éléments qui le caractérisent histologiquement, la sclérose ovarienne, les microkystes folliculaires, caractérisent à divers degrés tout ovaire au cours de son cycle. L'ovaire



Les réactions cellulaires du stroma ovarien au voisinage d'une atrésie oblitérante. (Microphotographie. 21 ans).

microkystique constitue donc un excellent objet d'étude des réactions histophysiologiques de la glande ovarienne en fonctionnement : les processus y sont d'autant plus analysables qu'ils y sont exagérés.

Il y a lieu d'envisager : les modifications périodiques du stroma et la sclérose de l'ovaire, les éléments cellulaires du hile, l'activité endocrine des follicules et des corps jaunes.

L'ovaire est un organe en perpétuel remaniement et la sclérose ovarienne doit être étudiée sous l'angle de la dynamique ovarienne.

Ce terme de « sclérose » est des plus vague. S'agit-il de l'albuginée, des « corpora albicantia », de la transformation scléreuse de l'organe liée à l'âge ?

La sclérose ovarienne a son point de départ dans une réaction localisée du stroma péri-folliculaire qui participe chaque 28 jours à l'évolution des follicules : follicules atrétiques, follicule mûr et corps jaune.

Le conjonctif ovarien subit périodiquement, par foyers, des modifications d'hypertrophie, *d'hyperplasie*, de métaplasie et de régression cicatricielle dont l'aboutissant est la sclérose.

Celle-ci est histologiquement du type hyalin et collagène au niveau de l'ancienne cavité du follicule mûr et du corps jaune, et de type « *cellulaire* » à la périphérie de ces mêmes formations et au niveau des follicules atrétiques oblitérés.

Le premier type est bien connu. Le second mérite attention. Si l'appellation de « cellulaire » peut être discutée, elle a l'avantage de rendre compte de la densification cellulaire, progressive, de la corticale ovarienne, *sans densification notable de la trame*, à mesure que la glande se vide de ses follicules et réalise son involution. Il y a là un cas spécial d'interactions dans les tissus et des phénomènes de sénescence.

Ainsi, les réactions cellulaires du stroma qui se déroulent au cours du cycle, à la mesure des processus de croissance et de maturation des follicules, parallèlement au jeu des vagues et des endocrines, conditionnent l'apparition d'une sclérose ovarienne qui est *physiologique*.

Ce tissu de sclérose s'édifie-t-il par augmentation du nombre des cellules propres sans apport lympho-histiocytaire ? Je n'ai constaté qu'une diapédèse et une infiltration mononucléée discrètes aux phases actives du cycle, intervalle et prémenstruum.

A revoir cependant certaines préparations d'ovaires *gravides*, d'importantes migrations cellulaires peuvent se produire du hile dans l'ovaire, ce point étant à éclaircir.

De même, une étude expérimentale des réactions conjonctives du stroma ovarien, « tissu à productions faciles », serait à poursuivre.

Schultz-Brauns a constaté la présence d'abondants dépôts calcaires dans la média des vaisseaux utérins. Les vaisseaux ovariens n'apparaissent pas spécialement chargés de calcium et résidus minéraux après traitement par micro-incinération.

*
* *

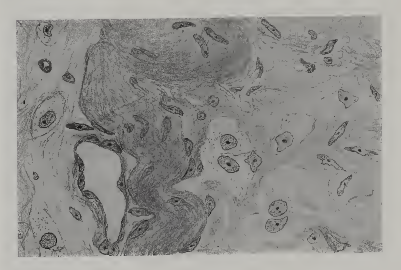
Le hile, région peu connue de l'ovaire, est plus ou moins riche en éléments cellulaires d'un type particulier, objet de controverses : phéocromes (de Winiwarter), sympathicotropes (Berger).

J'ai pu observer deux aspects cytologiques de ces éléments au cours du cycle :

Petites cellules du début du cycle et de l'*intervalle* de 6 à 8 microns, à cytoplasme réduit, à noyau ovalaire, nucléolé. Grandes cellules de la *phase prémenstruelle* et de la fin du cycle, de 25 à 30 microns, polymorphes, à noyau arrondi ou ovalaire, nucléolé, à cytoplasma abondant, fuchsinophile, finement granuleux, sans chromaffinité décelable, sans traces de lipoïdes et de graisses. Dans l'un et l'autre cas constituant des amas péri, et intra-nerveux, péri-vasculaires, et de larges coulées dans les espaces conjonctifs. Eléments migrateurs, non organisés dans le premier cas. Eléments stables dans le second, offrant même des signes d'organisation glandulaire endocrine.

Sont-ce des cellules para-ganglionnaires (de Winiwarter, Wallart) ou des cellules de la gaîne de Schwann (Berger) ?

I



II

Cellules péri- et intra-nerveuses du hile de l'ovaire.
I. Durant l'intervalle. — II. A la fin du prémenstruum.

La notion de l'envahissement des nerfs à partir des espaces conjonctifs est plus en faveur de la nature *mésenchymateuse* de ces éléments que de leur provenance à partir de la gaîne.

Si, d'autre part, la chromaffinité sert à caractériser le para-ganglion, la non-chromaffinité ne suffit pas à infirmer la nature para-ganglionnaire d'un élément et d'un tissu.

Quelle que soit leur provenance, la diversité d'aspects des éléments cellulaires du hile, à deux phases différentes du cycle sexuel, soulève la question de leur flexion morphologique et éventuellement de leur participation aux modifications de l'ovaire et de la sphère génitale sous l'influence des hormones.

***

La détermination de l'activité endocrine de la vésicule de de Graaf et du corps jaune n'avait pas fait l'objet, chez la Femme, de recherches systématiques, mises à part les expériences de ZONDEK, d'implantations séparées de thèques et de granuleuses.

En collaboration avec G. COTTE, j'ai pu obtenir divers résultats par la méthode des implantations de parois de follicules et de corps jaunes, et par celle des injections de liquide folliculaire ; soit :

1°) Activation du Rat femelle castré dans le sens de la folliculine par certains follicules en croissance pourvus d'une thèque et d'une granuleuse non dégénérée et par des corps jaunes au début de leur formation.

2°) Effet inhibiteur de courte durée sur le cycle œstral du Rat par des corps jaunes en phase d'état.

Les greffes de follicules atrétiques à granuleuse dégénérée ont été sans effet.

Des résultats similaires ont été obtenus par MOULONGUET-DOLÉRIS.

Une nouvelle méthode de travail, appliquée à l'étude de l'ovaire et de son fonctionnement, consiste à superposer aux données de l'examen histologique les résultats fournis par la recherche des tests d'activité hormonale des follicules ovariques. Elle est surtout instructive dans les cas des dysfonctionnements endocrines.

ACTION EXPERIMENTALE D'AGENTS VASCULAIRES ET ENDOCRINES SUR L'OVAIRE DU RAT

Ces recherches avaient pour but d'analyser certains mécanismes de la croissance et de l'évolution des follicules, l'ovaire du Rat étant soumis à diverses influences : yohimbine, adrénaline, folliculine, hormones hypophysaires, insuline.

L'yohimbine, à action vasculaire, provoque une augmentation de volume considérable du tractus génital et un œdème diffus de l'ovaire, sans modifier ni la maturation, ni la ponte.

L'adrénaline déclenche une vaso-dilatation des vaisseaux ovariens et une poussée abortive de petits follicules.

La folliculine en excès peut augmenter le nombre des atrésies.

L'action excitatrice et lutéinisante des *extraits totaux de préhypophyse* est bien connue. Nos résultats sont conformes à ceux des auteurs.

Vogt avait obtenu la stérilisation de Lapines par cure prolongée d'*insuline*. J'ai recherché quel pouvait être le mode d'action de l'insuline sur l'ovaire.

L'insuline provoque une atrésie massive des follicules et suspend maturation et ponte. Les recherches de Laffont et



Action expérimentale d'agents vasculaires et endocrines sur l'ovaire du Rat.

I. Œdème sans trouble de l'évolution des follicules (Yohimbine) ;
II. Vaso-dilatation et poussée folliculaire abortive (Adrénaline) ;
III. Effet atrésiant (Insuline) ; IV. Effet lutéinisant (Insuline).

Même grossissement. Rats de même portée et de même âge.

Schebat, faites postérieurement, et celles d'Abel, poursuivies chez diverses espèces, sont confirmatives des nôtres et maintiennent l'action atrésiante et lutéinisante de l'insuline sur le follicule ovarique.

Est-ce par action directe ou par intermédiaire hypophysaire ?

Tantôt il y a effet atrésiant massif sur les plus petits follicules. Tantôt il y a effet lutéinisant prononcé sur de plus grands follicules. Or, l'on connaît les modifications de l'hypophyse après insulinisation : modifications sécrétoires (Collin), changements cellulaires (Kahn).

LES MODIFICATIONS OVARIENNES AU COURS DU RACHITISME PROVOQUÉ CHEZ LE RAT

L'influence sur l'ovaire des facteurs nutritifs et des carences en vitamines A, B, C, avait été l'objet de recherches.

J'ai étudié avec V. Mouriquand les réactions ovariennes peu connues de l'*avitaminose D.* chez le Rat, soumis au régime rachitigène, porteur d'un rachitisme osseux vérifié au double contrôle radiographique et microscopique des épiphyses tibiales supérieures.

Les troubles du fonctionnement de l'ovaire sont décelables dès le septième jour après la mise au régime. Ils passent par un maximum vers les douzième et quinzième jours, tendent vers une régression spontanée, parallèle à celle des lésions osseuses, à la fin de la quatrième semaine.

On observe un effet initial d'excitation de la croissance folliculaire se traduisant par le développement de 60 à 80 follicules dans chaque ovaire, au lieu de 20 chez les témoins. Evans et Bishop ont décrit un effet comparable d'excitation de l'évolution folliculaire avec œstrus continu dans l'avitaminose A. Mais au cours du rachitisme, il s'agit d'une évo-

lution atrétique et il n'y a plus, après le douzième jour, ni maturation, ni ponte, ni formation de corps jaunes dans l'ovaire. Il y a parallèlement augmentation du tissu interstitiel.

Ainsi l'avitaminose D, expérimentale, entraîne l'arrêt momentané de l'ovulation et du cycle œstral.

Nous ne pensons pas, comme l'admet Guggisberg, qu'il y ait atrophie véritable de l'ovaire, mais seulement pseudo-atrophie par retard de la croissance normale de la glande, chez l'animal jeune privé de vitamine D.

Il est établi que la vitamine D. est l'un des facteurs du rythme ovarien normal et de l'évolution du follicule vers la maturité.

CHAPITRE II

Recherches d'histophysiologie mammaire

(21, 23, 24).

Mes travaux sur la glande mammaire comprennent :

Une partie histologique où j'ai étudié les modifications de la glande durant la phase prémenstruelle ;

Une partie expérimentale où j'ai cherché à préciser comparativement l'action des différentes hormones sexuelles sur la mamelle de la Lapine.

RECHERCHES HISTOLOGIQUES SUR LA MAMELLE PRÉMENSTRUELLE

La mamelle est actuellement connue dans ses modifications de la gravidité et de la lactation. Elle l'est peu dans ses modifications œstrales qui apparaissent variables suivant les espèces et la longueur du cycle.

Chez la Femme, les changements de la mamelle ont fait l'objet d'interprétations contradictoires.

Y a-t-il même un cycle ? Il existerait, selon Rosenburg, un cycle vrai à deux phases, phase d'hyperplasie du prémenstruum, phase de régression du postmenstruum. Des structures transitoires s'édifieraient à chaque poussée prémenstruelle.

Il n'y a pas de cycle vrai, selon Dieckmann, la mamelle étant définitivement constituée après la vingt-deuxième année. La glande adulte ne subirait plus que des alternatives de tumescence et d'affaissement du stroma, de maturation et de repos de l'épithélium.

J'ai entrepris l'étude histologique des réactions maximales de la glande mammaire durant le prémenstruum, des douzième et dixième jours d'avant la menstruation à la veille des règles.

Ce développement prémenstruel est peu uniforme et très limité.

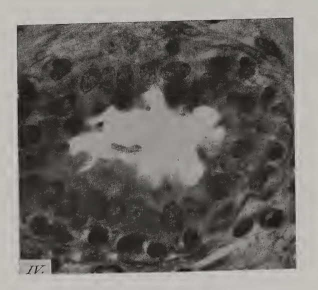
Envisagé dans sa topographie, considéré chez le même sujet, il est remarquable par la diversité de ses réactions locales : on observe côte à côte des lobules à peine ébauchés, d'autres en développement moyen, et dans un même champ glandulaire, des bourgeons, des acini, des alvéoles. Ce sont ces variations locales de croissance qui caractérisent le développement mammaire durant le prémenstruum. Il est très remarquable qu'un même tissu réagisse ainsi à des degrés divers en des territoires contigus, sous l'action de mêmes facteurs d'activation, hormonaux et autres.

Ce développement s'opère par *prolifération* épithéliale des galactophores et par *différenciation* du parenchyme glandulaire.

La différenciation glandulaire porte sur la cellule mammaire, haute, finement granuleuse, vacuolaire ; mais il n'y a pas traces d'élaboration intra-épithéliale des graisses ; parallèlement sur le stroma péri-canaliculaire, péri-acineux, œdémateux, avec diapédèse minime.

En fin de prémenstruum, la cellule glandulaire peut se décapiter ou desquamer en totalité dans la lumière.

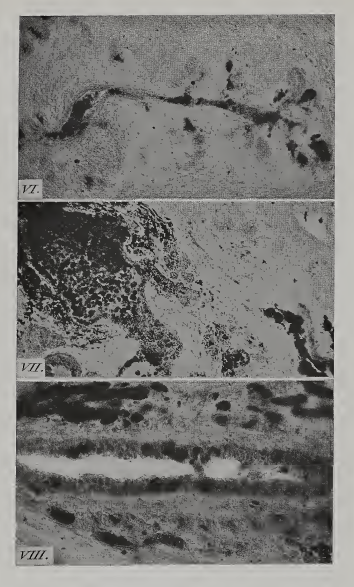




Mamelle prémenstruelle 2 jours avant la menstruation (microphotographies).

II. Lobule glandulaire.

IV. Acinus mammaire.



Mamelle prémenstruelle 2 jours avant la menstruation

VI. Sécrétion colostrale ;
VII. Histiocytes chargés de graisses ;
VIII. Leur migration.

Il est certain d'autre part qu'un *transfert* de substances grasses est opéré au cours du prémenstruum par de volumineux éléments cellulaires *histiocytaires* (monocytes) qui émigrent des régions adipeuses de la mamelle, à travers le stroma, vers l'épithélium et l'extérieur.

Ces éléments peuvent, en plus ou moins grand nombre, traverser la paroi galactophore et constituer les corpuscules de la sécrétion colostrale.

L'origine conjonctive des corpuscules de Donné a été discutée au cours de la lactation : ces observations l'établissent au cours du prémenstruum.

La poussée mammaire du prémenstruum a signification d'une poussée de croissance vraie, limitée, inégale et de différenciation glandulaire à un certain degré. Elle n'aboutit pas habituellement à l'élaboration des graisses par la cellule mammaire, c'est-à-dire à la sécrétion ; tout se borne à un transport de matériel graisseux suivi de sécrétion colostrale.

REACTIONS DE LA GLANDE MAMMAIRE DE LA LAPINE A LA FOLLICULINE, AU CORPS JAUNE ET A LA PREHYPOPHYSE

En soumettant, malgré quelques inconvénients, l'animal adulte, femelle, en l'espèce la Lapine pubère, castrée et non castrée, à l'influence des différentes hormones sexuelles, j'ai pu saisir certains rapports susceptibles d'exister entre l'action de ces différents facteurs, principalement des facteurs ovariens, et diverses modifications de la glande au cours de son cycle.

L'administration isolée de folliculine cristallisée (gynoestryl, benzoate de folliculine, progynon) — l'administration conjuguée de folliculine et de corps jaune (extraits lutéiniques, proluton, implantations de corps jaunes — l'administration complémentaire de préhypophyse (extraits et greffes

de préhypophyse) ont déterminé des réactions de la mamelle dont l'étude a été faite comparativement avec la glande normale au repos, chez le même animal.

Strictement, les effets obtenus concernent donc la folliculine, le corps jaune total, l'hypophyse totale. Ils ne sont instructifs qu'à titre comparatif (1).

Chez l'animal castré, sous l'influence de la folliculine, la mamelle s'est constamment développée. Ces résultats sont conformes à tous ceux de la littérature. Mais il est possible de dégager de nos expériences certaines modalités propres à l'action isolée de la folliculine.

Les quantités élevées d'hormone (1.000 à 2.000 U. I. par injection et par jour) n'ajoutent rien. A doses actives, le développement expérimental de la mamelle folliculinisée est essentiellement fonction de la durée de l'expérimentation. Poursuivi dans les conditions physiologiques normales de durée de l'action de l'hormone, chez la Lapine, il est apparu dès le début peu uniforme ; et il est remarquable qu'après six semaines d'expériences, il soit encore limité, inégal, sans lobulation régulière, différent du développement plus extensif, régulier, à lobulation nette, qui est celui de la mamelle durant la gravidité ou la pseudo-gravidité.

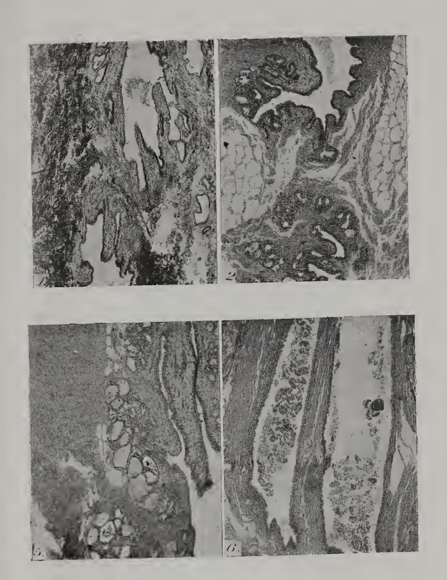
De ces résultats obtenus chez les castrats, on ne peut conclure à l'action physiologique normale de l'hormone ; cependant l'expérimentation n'établit pas que la folliculine soit seule responsable du développement de la glande au cours de son cycle.

Il y a lieu de rechercher quels sont in situ le ou les facteurs additionnels de croissance et de régulation du développement de la glande. Serait-ce le corps jaune ? la préhypophyse ? directement ? ou par l'intermédiaire de l'ovaire ?

Chez l'animal castré, l'administration isolée de corps jaune ne détermine pas d'effet appréciable et l'adjonction de

---

(1) On s'est attaché moins à l'étude du développement en masse de la glande qu'à celle de ses réactions tissulaires.



Réactions mammaires de la Lapine pubère castrée au 15e jour.

1, 2. Après folliculine : 1. mamelle témoin ; 2. croissance de la glande. — 5, 6. Après folliculine et corps jaune ; 5. dilatation alvéolaire ; 6. sécrétion colostrale.

corps jaune à la folliculine ne coïncide pas avec l'apparition d'une poussée nette de croissance.

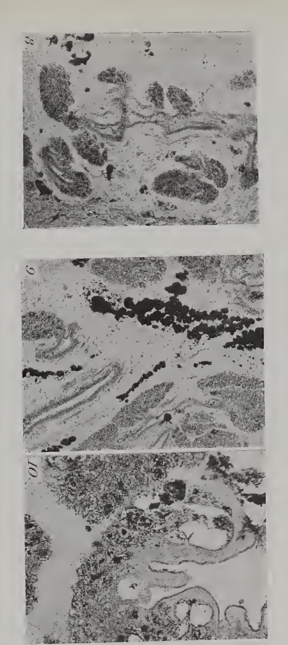
Il n'en est pas de même chez l'animal non privé d'ovaires où le corps jaune révèle un action additionnelle de croissance (et non chez le castrat), et où la préhypophyse paraît avoir un effet de croissance, indépendamment de son effet spécifique sur le déclenchement de la lactation.

Dans les mêmes conditions d'expériences, de durée, de doses de la folliculine, il n'a pas été obtenu au douzième jour, sous l'action exclusive de la folliculine un développement supérieur au développement pubéral ; il a été obtenu sous l'action de la folliculine et du corps jaune un développement de mamelle en cours de gravidité ; et sous l'action combinée de la folliculine et de la préhypophyse un développement de mamelle à terme avec sécrétion intra-alvéolaire des graisses.

Ces faits mettent en relief, outre l'effet lactogène récemment établi de la préhypophyse, l'action histogénétique connue de la folliculine, l'action additionnelle de *croissance* du corps jaune, même de la préhypophyse, selon des modalités qui se révèlent chez l'animal non privé d'ovaires conformes aux modifications physiologiques de la glande au cours du cycle ; elles répondent peut-être aux modalités de l'action mammaire de la folliculine, du corps jaune, de la préhypophyse in situ.

D'autre part, l'administration conjuguée de folliculine et de corps jaune s'accompagne d'une *différenciation* précoce de la glande (dilatations alvéolaires avec sécrétion colostrale, œdème de la trame avec infiltration leucocytaire). Ces effets traduisent la mise en jeu d'une synergie de la folliculine-progestine et les résultats récemment obtenus par Dahl Iversen, après injection de folliculine et de lutéine au Cobaye, corroborent les nôtres chez la Lapine.

Mais cette activité synergique qui est indépendante du mode d'administration successif ou simultané de la folliculine ou du corps jaune, requiert que la mamelle soit tenue cons-



Mamelles de Lapines pubères non castrées au 12e jour.

8. Après folliculine : aspect pubéral ;
9. Après folliculine et corps jaune : aspect de développement gravidique ;
10. Après folliculine et préhypophyse : aspect de lactation.

tamment sous l'influence de la folliculine. Donc, l'activité hormonale du corps jaune dans le sens d'une différenciation glandulaire précoce est étroitement subordonnée à l'action de l'hormone folliculaire.

De ces résultats, on peut conclure qu'il existe deux catégories d'effets mammaires, morphologiquement appréciables, non indépendants :

— Effet de croissance avec différenciation lente de la glande sous l'action isolée de la folliculine.

— Effets de différenciation précoce liés à l'activité synergique de la folliculine-progestine.

Mais ce sont les greffes répétées de préhypophyse à l'animal normal qui produisent le plus rapidement l'effet mammaire total.

Mis à part l'effet lactogène proprement dit, du seul point de vue du développement de la glande, les réactions mammaires ne sont d'ailleurs pas absolument différentes ; elles traduisent une action « *cumulative* », dans le même sens, des différentes hormones sexuelles. Sans antagonisme.

CHAPITRE III

Recherches cytologiques sur le fuseau neuro-musculaire.

(17, 18, 19, 27).

Je poursuis ces recherches depuis trois ans. Le fuseau neuro-musculaire n'avait pas subi le travail de révision qui a porté sur d'autres dispositifs nerveux, plaque motrice, corpuscules du tact, et sur la fibre nerveuse elle-même.

Vu les nombreuses variétés de fuseaux et la complexité de structure de ces organes, il paraissait préférable de partir d'un type simple. J'ai choisi comme premier objet le fuseau de Kühne (muskel-spindel). Il groupe les faits essentiels de la cytologie des fuseaux.

LE FUSEAU DE KUHNE

Contrairement à l'opinion courante, le fuseau simple n'est pas rare chez les Mammifères (chez le Chien, le Chat, le Rat). Je l'ai retrouvé chez l'Homme où il n'a pas encore été décrit. Mais il siège en plein muscle. De ce fait, il est moins apparent que le fuseau classique, de la variété complexe,

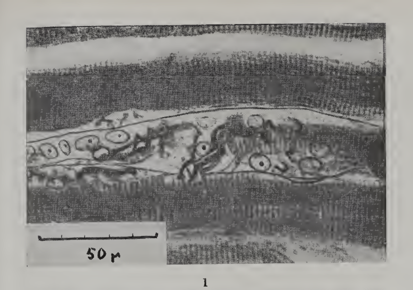
des espaces interfasciculaires. Il n'en possède d'ailleurs ni la cavité liquidienne, ni la capsule lamelleuse continue proprement dite. Cependant il est clos.

On le détecte sûrement à condition d'utiliser les méthodes histologiques convergentes (méthodes des imprégnations, techniques mitochondriales et cytologiques usuelles) ; les anciens procédés de dissociation et les seules méthodes considérées comme « électives » sont certainement infidèles ou incomplètes. Une accumulation de chondriome au niveau d'une fibre grêle porteur d'un renflement en fuseau, sur préparations traitées par le Regaud ; un tracé capillaire sinueux, au même niveau, en anse, en S, en spirale, le révèlent aussi exactement que l'indique la terminaison annulo-spirale sur préparations traitées par le Bielchowsky, encore cette terminaison spirale serait-elle plus contingente chez les Mammifères que chez les Reptiles et les Oiseaux, (Ruffini).

Chez le Chat, ses dimensions sont approximativement celles-ci : longueur, 150 à 300 microns — largeur, 30 à 50 microns — épaisseur, 20 à 30 microns. Il présente donc un certain degré d'aplatissement, et perd sa forme de fuseau sur sections longitudinales faites sur tranche ; constatation qui permet de rattacher au fuseau une série d'images disparates dont j'ai donné le détail, au sujet desquelles les auteurs ne s'accordaient pas.

Ce fuseau de Kühne possède les constituants neuromusculaires qui caractérisent tous les fuseaux : le support musculaire axial, ici une seule fibre grêle (7 à 15 microns) — le double dispositf nerveux, ici une fibre sensitive volumineuse avec ses terminaisons spirales rudimentaires au centre de l'organe, et des fibres motrices de calibre plus réduit se terminant en plaques aux deux pôles.

On a dit que la fibre fusale serait interrompue dans son trajet et modifiée dans le renflement, par raréfaction de l'élément strié, perte de la striation, augmentation du sarcoplasma et des noyaux ; que de la sorte se constituerait la substance granuleuse multinucléée qui contient les arborisations



I

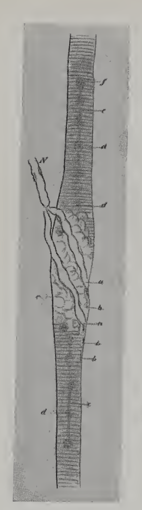
50 μ

II

Fuseaux de la variété « simple ».

I. *Méthode de Bielchowsky* (microphotographie retouchée). Fibre nerveuse spirale. Substance granuleuse et noyaux vésiculeux. Apparence d'interruption de la fibre musculaire grêle.

II. *Méthode de Regaud* (microphotographie non retouchée). Le chondriome de la substance granuleuse. Le dispositif vasculaire.



I



II



III

I Le fuseau de Kühne après dissociation (d'après KÜHNE). Au centre : nerf sensitif (N). Substance granuleuse. Aux pôles, séries de terminaisons en plaques.

II. et III. Le fuseau de Kühne (méthode de Regaud).

II. Renflement médian et terminaisons en plaques avec le chondriome. Dispositif vasculaire spiral.

III. Le renforcement lamelleux de la gaîne à l'arrivée du nerf. La continuité du cloisonnement avec la gaîne de Henle.

sensitives. En fait, les modifications sont moindres. J'ai constamment retrouvé la fibre fusale médiane, déviée ou incurvée ; et j'attribue à trois causes les apparences d'interruption de trajet : à l'obliquité fréquente des coupes, à la déviation de la fibre sous l'influence de la fixation et à son extrême minceur, à l'examen de l'organe sous son épaisseur totale (dans le cas des dissociations). La fibre fusale est continue, mais étalée et aplatie dans le renflement, et ses myofibrilles libérées par interruption fréquente du cloisonnement transversal sarcolemmatique. S'agit-il de phénomènes mécaniques par accumulation de « sarcoplasma » sous le sarcolemme ou bien d'une adaptation fonctionnelle de la fibre fusale en regard des terminaisons sensitives ?

Cette rectification relative à *la continuité de la fibre fusale* ne permet plus d'attribuer à la substance granuleuse la signification d'une substance musculaire modifiée. On ne voit pas d'ailleurs que l'opinion classique puisse concilier ses deux hypothèses de la situation « épilemmale » des terminaisons sensitives et de la nature « sarcoplasmique » de la substance qui les contient.

La substance granuleuse constitue à la fibre fusale une gaîne fusiforme au lieu de ses terminaisons sensitives et une série de soles ovalaires au lieu de ses terminaisons motrices, *partout interposée entre le récepteur musculaire et l'élément nerveux sensitif ou moteur.*

Tandis que le schéma classique la représente homogène et continue, avec son protoplasma grenu, ses noyaux vésiculeux, les techniques mitochondriales et cytologiques usuelles révèlent divers éléments de structure qui n'avaient pas encore été décrits, c'est-à-dire :

— Une armature conjonctive, tendue de la périphérie et du point de pénétration de la fibre nerveuse à l'axe du fuseau et à la fibre fusale, véritable *endonèvre*, émané de la gaîne conjonctive du nerf efférent (1) irradié dans l'intérieur de son protoplasma.

(1) Nerf efférent ou à conduction centripète.

— Un chondriome en forme de bâtonnets courts et trapus ou en grosses granulations (plus rarement chondrio-



I II

Fuseaux simples dans le même muscle.

I. Bielchowsky. Terminaisons nerveuses dans la substance granuleuse.

II. Regaud. Compartiments, noyaux et chondriome de la substance granuleuse. Continuité de la fibre musculaire.

contes longs et grêles ou petites mitochondries) très voisins des *gliosomes* ; morphologiquement comparables aux éléments du chondriome vu par Noël, Lawrentjew, Turchini

dans la sole des plaques motrices communes, les cellules tactiles du corpuscule de Grandry, la massue du corpuscule de Pacini.

Avec ces éléments de structure : 1° noyaux vésiculeux identiques aux noyaux fondamentaux décrits par Ranvier dans la sole des plaques motrices, noyaux propres de la substance granuleuse différents des noyaux de la fibre musculaire ; 2° chondriome de type *gliosomique* ; 3° armature conjonctive en *continuité* avec la gaîne de Henle de la fibre sensitive, la substance granuleuse apparaît *comme la portion distale modifiée de la gaîne de Schwann contenant les ultimes ramifications cylindraxiles ; portion terminale de la névroglie périphérique de* Held *et de* Nageotte.

Il est conforme aux observations cytologiques de lui attribuer la signification de névroglie et non celle classique de sarcoplasma.

On peut déduire, de l'identité morphologique du chondriome dans le syncytium protoplasmique granuleux du fuseau et de la plaque motrice, dans les éléments cellulaires hautement différenciés du corpuscule de Grandry, dans la massue du corpuscule de Pacini, à la communauté d'origine très probable de ces formations de « soutien », ou réceptrices des arborisations nerveuses terminales considérées aujourd'hui comme des formations *gliales*. Collin souscrit à notre généralisation dans son dernier traité.

LE FUSEAU NEURO-MUSCULAIRE DES MAMMIFERES

Il en est de même dans le fuseau neuro-musculaire des Mammifères de la variété « complexe » où j'ai pu démontrer l'existence d'une substance granuleuse identique à celle des fuseaux simples.

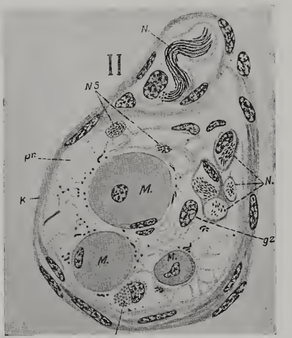
Il est pourvu de plusieurs fibres musculaires (faisceau de Weissman), d'une capsule lamelleuse délimitant une cavité liquidienne.

On trouve, autour de chaque fibre fusale, au lieu de ses terminaisons sensitives, au centre de l'organe et à différentes hauteurs, une *coque granuleuse* équivalente à la *gaîne granuleuse* qui contient les arborisations sensitives dans le fuseau simple.

Les fibres fusales sont souvent très grêles (inférieures parfois à 4 et 5 microns). Cette extrême réduction de calibre permet de suivre le trajet spiral de la fibre nerveuse autour de l'élément musculaire et d'observer l'épanouissement terminal de la gaîne de Schwann en une mince pellicule de substance granuleuse, identifiable par son chondriome gliosomique, identique à celui de la gaîne névroglique.

Mais réduite ici à l'état d'écorce épimysiale, circonscrite extérieurement par la gaîne conjonctive de la fibre nerveuse à sa terminaison, enfouie dans le tissu conjonctif « interstitiel » du fuseau, au centre de la cavité liquidienne, elle passe inaperçue sur préparations ordinaires ou sur préparations traitées par les méthodes des imprégnations. On la confond avec le tissu conjonctif. On la révèle par les techniques mitochondriales.





Représentation schématique
du fuseau neuro-musculaire de la variété complexe.

I. *Méthode de Regaud.* Fuseau chez le Chat. Mise en évidence de coques protoplasmiques granuleuses à chondriome gliosomique autour des fibres musculaires.

II. *Méthode de Bielchowsky.* Fuseau chez le Hérisson, (d'après Boëke). Pas d'apparence de substance granuleuse épimysiale. (Abréviations : N. NS. fibres nerveuses sensitives ; GZ cellules du tissu conjonctif interstitiel , K. capsule).

CHAPITRE IV

Travaux divers.

(8, 9, 11, 13, 14, 15, 20, 25, 26, 28).

Ils comprennent, indépendamment de contributions à divers travaux d'ordre clinique :

— Des recherches histophysiologiques sur la cellule hépatique des Mammifères.

— Des recherches d'histopathologie ovarienne et d'histopathologie mammaire.

— Des recherches hématologiques.

— Des revues générales.

RECHERCHES HISTOPHYSIOLOGIQUES SUR LA CELLULE HEPATIQUE DES MAMMIFERES

J'ai participé avec R. Noël à une série de recherches relatives à la cellule hépatique des Mammifères, à son histophysiologie normale, à l'action expérimentale d'agents hypo ou hyperglycémiants (insuline, adrénaline).

Le but était de vérifier certaines assertions de Muggia et Masuelli, de Kater et Smith, concernant notamment le fonctionnement inversé du lobule hépatique chez le Chat et l'exis-

tence de variations mitochondriales liées aux variations provoquées de la glycémie.

Pour juger de l'activité et des modifications fonctionnelles de la cellule hépatique, nous avons choisi comme tests : 1°) les variations morphologiques de son chondriome ; 2°) l'élaboration des graisses et des protéiques le long de la travée, au cours de la digestion et de l'alimentation exclusive ou mixte d'une part, après injections d'insuline et d'adrénaline d'autre part.

L'histophysiologie du lobule n'est nullement inversée chez le Chat. Comme il fallait s'y attendre, la travée hépatique fonctionne de l'extérieur à l'intérieur du lobule, chez le Chat comme chez le Rat d'après nos observations, comme chez la Souris et le Cobaye d'après des observations antérieures, avec une zone périphérique de fonctionnement maximum et une zone centrale de fonctionnement réduit, avec chez le Chat une moindre netteté dans la progression de cette activité d'extra-intus dans la zone de fonctionnement dite variable. Ceci, d'après les changements d'attitude du chondriome. Mais la répartition périportale des graisses coïncide très exactement avec la zone de fonctionnement permanent chez l'animal à jeûn, et envahit plus ou moins la zone intermédiaire variable suivant le stade de la digestion.

L'étude du foie adrénaliné ou insuliné n'établit pas que le chondriome subisse des modifications fonctionnelles parallèles aux variations provoquées de la glycémie.

A doses massives, toxiques, selon la méthode utilisée par les Auteurs américains, on observe une vésiculisation, une mise en mottes du chondriome périportal (adrénaline) ou péri-sushépatique (insuline).

A doses progressives ou décroissantes, inférieures aux doses toxiques, le chondriome garde sa physionomie normale de repos chez l'animal à jeûn.

Il y a, selon nous, indépendance complète entre ces deux ordres de facteurs : l'activité du chondriome, le cycle du glycogène hépatique et la glycémie normale.

HISTOPATHOLOGIE OVARIENNE ET HISTOPATHOLOGIE MAMMAIRE

Dans ma thèse inaugurale j'ai étudié l'ovaire kystique, caractérisé par la diffusion précoce de la sclérose avec l'âge, la multiplicité et la persistance des follicules kystiques atrésiés.

J'ai dégagé sa signification de *trouble fonctionnel* par exagération des réactions du stroma, des maturations folliculaires associées ou non à une hyperfolliculinémie (cas des nymphomanes, de certaines polyménorrhées, et hyperplasies utérines). Il peut y avoir inflammation discrète de l'ovaire et des nerfs du hile (algies).

Les causes de ce dysfonctionnement ovarien sont multiples et indissociables chez la Femme : facteurs endocrino-nerveux, phénomènes congestifs, conditions alimentaires, intoxications, et dans certains cas infections à minima.

***

Certaines hyperplasies de la mamelle, distinctes des hyperplasies tumorales, *hyperplasies prémenstruelles douloureuses* (engorgement mammaire de Lecène) ont fait l'objet de mes récents travaux avec G. Cotte.

Trouble endocrine ou inflammatoire ? « Mazoplasie » pour Cutler, cédant à l'action de la folliculine. « Mastopathie » pour Whitehouse, du groupe des mastites chroniques.

J'en ai fait l'étude histologique et j'ai observé une hyperplasie mammaire qui dépasse notablement l'hyperplasie prémenstruelle physiologique, une différenciation plus égale de la glande, étendue à tout le nodule douloureux, une desquamation épithéliale accentuée sans élaboration des graisses, une lymphocytose et monocytose transitoires.

D'après ce que nous savons de l'action expérimentale des hormones sexuelles sur la mamelle, il est très probable que cette poussée d'hyperactivité mammaire soit due à un *hyperfonctionnement du corps jaune menstruel.*

Quant à l'action curative de la folliculine, administrée durant la prémenstruum, il est douteux qu'elle relève d'un antagonisme folliculine-corps jaune vis-à-vis de la mamelle que l'expérimentation n'établit pas, mais plutôt d'une influence de la folliculine sur la sécrétion de l'hypophyse et, par ce moyen, sur le corps jaune et leurs actions mammaires.

HÉMATOLOGIE CLINIQUE

J'ai étudié avec J. Chalier les variations de la leucocytose au cours de la scarlatine régulière et décelé le mouvement d'éosinophilie sanguine qui aide au diagnostic de ses formes frustes.

REVUES

Revue et mise au point d'après les travaux de Dierks, Adler, Moser, Papanicolaou, de nos connaissances relatives aux modifications vaginales au cours du cycle menstruel et des principaux états de la physio-pathologie génitale chez la Femme.

Revue et mise au point de la question du gonocyte primaire, d'après Nussbaum, Waldeyer, Balfour, Bounoure, Risley, Dantschakoff. Exposé des faits de ségrégation précoce du germen et du soma et des corrélations germino-somatiques, d'après Hegner, Benoit, Dantschakoff.

Liste Chronologique des Publications Scientifiques

---

1. **Influence du corps jaune sur le cycle œstral du Rat.**
   C. R. Soc. Biol., 99, 69, 1928 (avec G. COTTE).

2. **Hormones ovariennes et ovarite scléro-kystique.**
   C. R. Soc. Biol., 99, 72, 1928 (avec G. COTTE).

3. **L'insuline dans ses rapports avec l'ovulation.**
   C. R. Soc. Biol., 99, 74, 1928 (avec G. COTTE).

4. **A propos de la régénération ovarienne et des modifications périodiques de l'épithélium vaginal chez le Rat.**
   C. R. Soc. Biol., 99, 1933, 1928.

5. **Effets d'un modificateur vasculaire l'yohimbine sur le tractus génital et l'ovaire du Rat.**
   C. R. Soc. Biol., 99, 1136, 1928.

6. **Influence du liquide folliculaire provenant d'une nymphomane sur la réaction vaginale du Rat.**
   C. R. Soc. Biol., 99, 1339, 1928 (avec G. COTTE).

7. **Hermaphrodisme avec ovotestis.**
   Soc. Chir. Lyon, 26, 409, 1929.

8. **Recherches relatives au sang des scarlatineux.**
   Comm. Congrès Méd. Montpellier, 37, 47, 1929 (avec J. CHALIER).

9. **Sur les variations de la formule leucocytaire et notamment de l'éosinophilie dans la scarlatine.**
J. Méd. Lyon, n° 250, 363, 1930 (avec J. Chalier).

10. **Un cas de folliclis atypique des régions scapulaires.**
Bull. Soc. franç. Dermat., 10, 302, 1930.

11. **Etude histophysiologique des ovaires microkystiques.**
Thèse de Médecine, Lyon, n° 130, 22 avril 1932, 218 pages, 20 planches.

OUVRAGE COURONNÉ PAR L'ACADÉMIE DES SCIENCES (PRIX GODARD 1934).

12. **Les modifications ovariennes au cours du rachitisme expérimental chez le Rat.**
Bull. Hist. Appl., 10, 278, 1933.

13. **Recherches sur le chondriome de la cellule hépatique chez le Rat.**
Bull. Hist. Appl., 10, 169, 1933. 6 fig. (avec R. Noël).

14. **Recherches histophysiologiques sur la cellule hépatique des Mammifères : le chondriome hépatique chez le Chat. Etude expérimentale et critique de l'action de l'adrénaline et de l'insuline sur le chondriome hépatique.**
Bull. Hist. Appl., 11, 75, 1934. 8 figures (avec R. Noël).

15. **Sur la génèse mitochondriale des graisses intra-hépatiques.**
Bull. Hist. Appl., 11, 115, 1934 (avec R. Noël).

16. **Ovarite sclérokystique.**
Presse Méd., 11, 209, 1934 (avec G. Cotte).

17. **Recherches cytologiques sur les fuseaux neuro-musculaires.**
C. R. Séances Acad. Sciences, 198, 973, 1934.

18. **Contribution à l'étude des terminaisons nerveuses dans le muscle strié : recherches cytologiques sur les fuseaux du type Kuhne.**
Bull. Hist. Appl., 11, 337, 1934. 13 figures.

19. **Sur la substance dite « granuleuse » des plaques motrices et des fuseaux musculaires.**
Bull. Hist. Appl., 12, 172, 1935. 2 figures (avec R. Noël).

20. **Les modifications vaginales au cours du cycle menstruel, d'après les travaux récents.**
J. Méd. Lyon, 589, 5 sept. 1934 (avec illustrations).

21. **Le traitement biologique des mamelles douloureuses par la folliculine. Essais expérimentaux** (avec projections).
Soc. Chir. Lyon, 31, 453, 1934 (avec G. Cotte et M. Bérard).

22. **Inondation sanguine péritonéale d'origine folliculaire.**
Gyn. Obst., 31, 712, 1935 (avec G. Cotte).

23. **Recherches histologiques sur la mamelle prémenstruelle.**
Bull. Hist. Appl., 12, 378, 8 figures.

24. **Réactions de la glande mammaire de la Lapine à la folliculine, au corps jaune, à la préhypophyse.**
Bull. Hist. Appl., 13, 22, 1936, 10 figures.

25. **Le problème histologique et étiologique des « mamelles dou= reuses » du prémenstruum.**
Soc. chir. Lyon, 27 fév. 1936, avec projections (avec G. Cotte).

26. **Etude histologique et expérimentale de certaines hyperplasies mammaires prémenstruelles douloureuses.**
Gyn. et Obst., 33, 118, 1936, 15 figures (avec G. Cotte).

27. **Note cytologique sur le fuseau neuro-musculaire des Mammifères.**
C. R. Soc. Biol., Lyon 16 mars 1936, 2 figures.

28. **Le gonocyte ou cellule sexuelle primordiale. Aspects actuels de la question du germen et du soma.**
J. Méd. de Lyon, 28, 5 janv. 1937. (4 figures).

29. **Evolution et signification des centro-acineuses dans le pancréas.**
C. R. Soc. Biol., 129, 612, 1938.

30. **La centro-acineuse et sa différenciation insulaire dans le pancréas des Poissons osseux.**
Bull. Hist. Appl., 15, 113, 1938. (6 figures).

31. **La colloïde du pancréas des Poissons osseux.**
C. R. Soc. Biol., 129, 1209, 1938.

32. **Les mutations et métamorphoses « colloïdes » de l'îlot pancréatique des Téléostéens.**
Bull. Hist. Appl., 16, 36, 1939. (11 figures).

33. **Sur la structure et l'activité absorbante du canal pancréatique à sa terminaison.**
C. R. Soc. Biol., 130, 669, 1939.

34. **Variations minérales dans le pancréas exocrine et les îlots des Téléostéens.**
Zeitschr. Zellforschung mikr. Anat., 29, 2, 234, 1939 (11 figures).

35. **Le cycle minéral des îlots de Langerhans.**
C. R. Soc. Biol., 130, avril 1939.

Collaboration à la thèse de L. Grangette : Le Traitement des métrorragies d'origine ovarienne par l'insuline. Ses bases anatomo-physiologiques. *Thèse de Lyon*, n° 94, 1932.

IMPRIMERIE DE TREVOUX
G. Patissier
—
1939